EINFLUSS DER INTERMITTIERENDEN SAUERSTOFF-ÜBERDRUCKBEHANDLUNG AUF EINE EXPERIMENTELL ERZEUGTE WACHSTUMSRETARDIERUNG VON RATTENFETEN UND PLAZENTEN

von

Karl-Heinz Deeg

aus

Dinkelsbühl

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0064

Aus der Klinik für Frauenheilkunde mit
Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. K.-G. Ober

EINFLUSS DER INTERMITTIERENDEN SAUERSTOFF-ÜBERDRUCKBEHANDLUNG AUF EINE EXPERIMENTELL ERZEUGTE WACHSTUMSRETARDIERUNG VON RATTENFETEN UND PLAZENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Karl-Heinz Deeg
aus
Dinkelsbühl

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin

der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv. Doz. Dr. K. v. Maillot

Korreferent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 06. 07. 1978

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	7
Material und Methode	7
Ergebnisse	11
A. Fetengewichte	12
B. Plazentengewichte	19
C. Statistik	23
Diskussion	26
Zusammenfassung	29
Literatur	30

E I N L E I T U N G

Die hyperbare Oxygenation wird schon seit mehr als 10 Jahren erfolgreich zur Therapie von Krankheiten verwendet, die mit einer schweren Sauerstoffminderversorgung des Gewebes einhergehen. So konnte bei Kohlenmonoxidvergiftungen (23), Gasgangrän (3;6;9;10), Verbrennungen (24), Gasembolien (15;17), peripherer Kreislaufinsuffizienz (17), cerebrovaskulären (21) und cardiovaskulären Störungen (18), und bei schwerem Schock (8) durch die Verwendung von hyperbarem Sauerstoff die Prognose dieser Erkrankungen eindeutig verbessert werden.

In der Geburtshilfe stellt die Plazentainsuffizienz ein Krankheitsbild dar, das funktionell durch eine Reduzierung der Blutzufuhr von der Mutter zur Plazenta bedingt ist (11), und deswegen entweder zu einer nutritiven und/oder respiratorischen Minderversorgung des Feten führt. Trotz der großen Bedeutung der unzureichenden Plazentafunktion für die kindliche Hypotrophie und perinatale Mortalität gibt es bis heute noch keine spezifische Therapie dieses Krankheitsbildes (11).

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß von Sauerstoffüberdruck auf eine experimentell erzeugte Plazentainsuffizienz im Tierversuch geprüft werden. Durch hyperbare Oxygenation sollte die Sauerstoffversorgung der Feten verbessert und der Einfluß des Sauerstoffs auf das Gewicht der Feten und Plazenten geprüft werden.

M A T E R I A L und M E T H O D E

Für die Versuche wurden weibliche Sprague Drawley Ratten verwendet (Körpergewicht: 300-350 g, Futter: Altromin GmbH). Alle Tiere waren im geschlechtsreifen Alter und hatten noch nie geworfen. Während der durch tägli-

che Vaginalabstriche festgestellten Östrosphase wurden die Rattenweibchen 6-12 Stunden lang einzeln mit Männchen der gleichen Rasse zusammengesetzt. Die Begattung wurde anschließend durch Spermien im Vaginalsekret nachgewiesen.

Am 17. Tag der Schwangerschaft wurden die Ratten nach Bestimmung ihres Körpergewichtes operiert. Die Tiere wurden durch intraperitoneale Injektion von 0,2 ml Nembutal (1 ml Nembutal enthält 50 mg Pentobarbital-Na) narkotisiert. Nach Desinfektion mit Kodan-Tinktur wurde das Abdomen mit einem 3-4 cm langen Medianschnitt eröffnet. Die Anzahl der Feten pro Horn des uterus bicornis wurde notiert, und anschließend die arteria uterina in Höhe der Teilungsstelle des Uterus in seine beiden Hörner abgebunden (siehe Abb.1). Um einen Kollateralkreislauf mit Sicherheit auszuschließen wurde die Arterie zweimal mit Mersilene, 2-0 atraumatisch, unterbunden. Die Ligatur erfolgte nur bei den Tieren, die pro Uterushorn mindestens zwei lebende Feten aufwiesen. Dabei wurde immer die Seite mit der größeren Fetenzahl abgebunden; das andere Uterushorn diente als Kontrolle. Dieses Vorgehen war erlaubt, weil zwischen der Anzahl der Feten im Uterushorn und ihrem Gewicht keine Beziehung besteht, wie WIGGLESWORTH nachwies (26); d.h. bei einer großen Fetenzahl im Uterus ist das Fetengewicht nicht niedriger als bei geringer Fetenzahl.

Nach Unterbindung der Arterie wurde das Abdomen durch eine fortlaufende Naht der Muskulatur (mit Mersilene) und durch Einzelknopfnähte der Haut (mit Prolene) verschlossen.

In Vorversuchen wurden auch einzelne Äste der Arkaden unterbunden. Dabei wurde immer etwa die Hälfte des Gefäßbäumchens, das von der arteria uterina zur Versorgung der Feten abgeht, ligiert. Diese Methode wurde aber wieder verlassen, da sie nicht reproduzierbar war (siehe hierzu S. 11)

Vom 17. bis zum 21. Tag der Gravidität wurden die Tiere intermittierend in einer Überdruckkammer der Firma Dräger (Lübeck) behandelt, die für Experimente mit Ratten

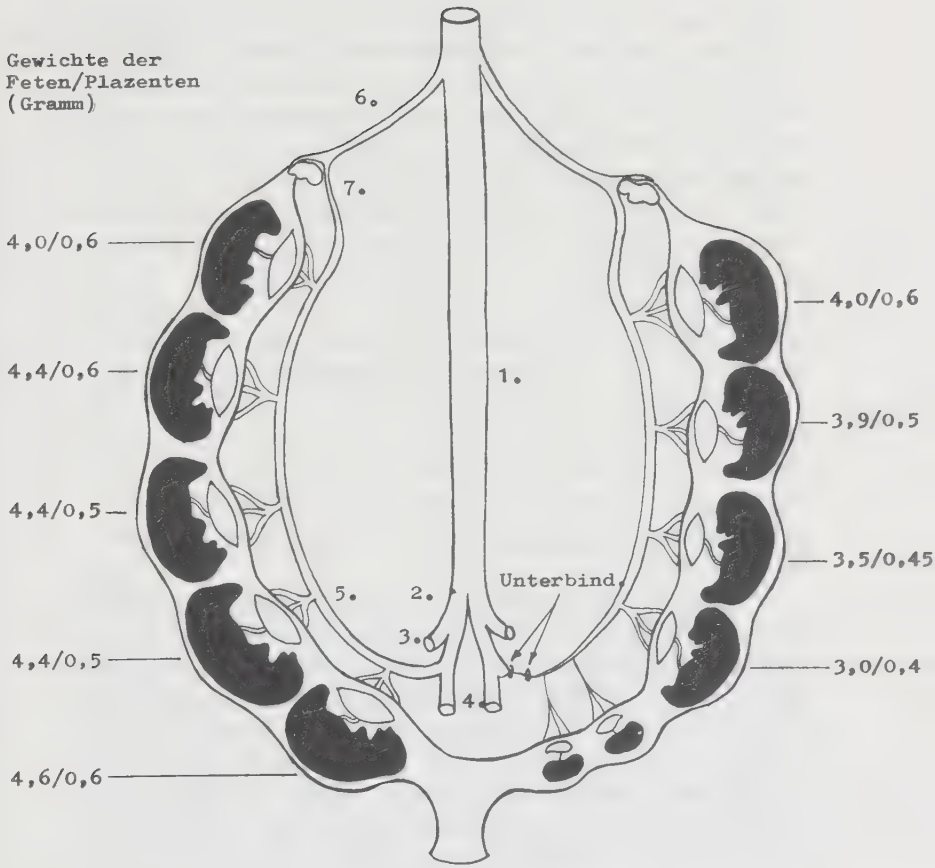

Abb. 1: Arterielle Blutversorgung des Rattenuterus mit Darstellung der Unterbindung der arteria uterina.
Die Abbildung zeigt das Ergebnis bei einem typischen Kontrolltier. Die Zahlen geben die Gewichte der Feten bzw. der Plazenten an. Die beiden Feten nahe der Unterbindung der Arterie sind tot und schon teilweise resorbiert.

1. Aorta
2. A. iliaca comm.
3. A. iliaca ext.
4. A. iliaca int.
5. A. uterina
6. A. ovarica
7. Anastomose zwischen a. ovarica u. a. uterina

speziell hergestellt worden war. Die operierten Tiere wurden in zwei Gruppen geteilt und dann alle 6 Stunden jeweils 2 Stunden lang in die Überdruckkammer gesetzt. Die erste Gruppe wurde mit 95% Sauerstoff und einem Druck von 2,5 ata behandelt. Die zweite Gruppe diente als Kontrolle: Um alle äußeren Einflüsse auszuschalten, die das Ergebnis im positiven oder negativen Sinne verfälscht hätten, wurden diese Tiere ebenfalls intermittierend in der Überdruckkammer behandelt; allerdings unter Normalbedingungen d.h. unter atmosphärischem Druck von 1 ata und Luft.

Da eine Überdruckbehandlung mit reinem Sauerstoff leicht zu Vergiftungserscheinungen führt, und zwar durch Schädigung der Alveolarepithelien ein Lungenödem hervorruft und im ZNS Krampfanfälle auslöst, wurden in Anlehnung an BOEREMA (3) die oben genannten Werte für die intermittierende hyperbare Oxygenation verwendet (2 Std. Kammerfahrt bei 2,5 ata u. 95% Sauerstoff, danach 6 Std. Erholung). Dadurch konnte eine Sauerstoffintoxikation der Tiere verhindert werden.

Vorversuche mit einer kleinen Anzahl operierter schwangerer Ratten zeigten, daß bei einer Dauerbehandlung mit 80% Sauerstoff und einem Druck von 1 ata die Rattenmütter nach 3 Tagen am Lungenödem starben. Tiere, die mit 80% Sauerstoff und 1,5 ata längere Zeit (6 Std.) in die Kammer gesetzt wurden und sich nur kurze Zeit (2 Std.) erholen konnten starben ebenfalls nach 3 Tagen am Lungenödem.

Für die intermittierende hyperbare Oxygenation (HPO: High Pressure Oxygenation) wurde folgendes Vorgehen gewählt: Maximal 10 Tiere wurden gleichzeitig in die Überdruckkammer gestellt. In 5 Minuten wurde der Druck in der Kammer durch Einströmen von 95% Sauerstoff auf 2,5 ata gesteigert. Nach Ablauf der zweistündigen Behandlung wurde der Druck in der Kammer innerhalb von 15 Minuten kontinuierlich auf 1 ata gesenkt. Dadurch konnte das Ausperlen von Gasblasen im Blut der Ratte (CAISSON-Effekt), das zur Gasembolie und damit zum Exitus geführt hätte, ver-

hindert werden.

Nach 12 Behandlungen in der Überdruckkammer vom 17.-21. Tag der Schwangerschaft wurden die Feten nach der 12. Kompressionsphase operativ entbunden. Die Rattenmütter wurden dazu mit Äther narkotisiert. Äther hat gegenüber Nembutal den Vorteil, daß die Wirkung bei der Mutter schneller eintritt, das Narkotikum aber noch nicht auf die Feten übergetreten ist: Letztere zeigten bei der anschließenden Laparatomie noch lebhafte Bewegungen, was bei Nembutalnarkose nicht der Fall war. Bei der Schnittentbindung wurde die Lage der Feten und Plazenten im Uterus schriftlich festgehalten und dann ihr Gewicht bestimmt.

E R G E B N I S S E

Für die Untersuchungen wurden 272 weibliche Ratten verwendet.

Für Vorversuche wurden 80 Tiere zur Festigung der Methode benötigt. Bei 55 weiblichen Ratten wurden einzelne Arkaden unterbunden, die von der a. uterina zur Versorgung der einzelnen Feten ausgehen. Diese Methode wurde bei der Auswertung jedoch nicht weiter berücksichtigt, da sich bei einigen Tieren ein starker Kollateralkreislauf ausbildete, bei anderen die Versorgung der Feten nach der Unterbindung so schlecht wurde, daß sie abstarben. Außerdem hatte diese Art der Unterbindung gegenüber der Ligatur der a. uterina den entscheidenden Nachteil, daß sie schlecht reproduzierbar war: Die Blutversorgung der Feten nach Unterbindung der Gefäßäste war wegen der verschiedenen Zahl und Stärke der verbliebenen Arkaden sehr unterschiedlich.

Um die günstigste Art der Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff zu finden, wurden 20 Ratten unter verschiedenen Bedingungen in der Überdruckkammer behandelt: 10 Tiere wurden bei 1,5 ata und 80% Sauerstoff jeweils 6 Stunden in der Überdruckkammer und dann für 2 Stunden bei 1 ata

mit Luft behandelt. Diese Tiere starben alle nach 3 Tagen an einem Lungenödem, ebenso wie die 10 Tiere, die vom Operationstag an dauernd mit 80% Sauerstoff und 1 ata Druck behandelt worden waren.

Von den 192 Rattenmüttern, die für die Hauptversuche zur Verfügung standen konnten nur 22 Tiere der Kontroll- und 28 Tiere der HPO-Gruppe für die endgültige Auswertung verwendet werden. 21 Tiere waren am Operationstag nicht schwanger. Bei der Operation zeigte sich, daß 23 Ratten weniger als 2 Feten in einem Uterushorn austrugen. Diese Tiere wurden ebensowenig berücksichtigt, wie die 38 Ratten, die am Tag der Schnittentbindung weniger als 2 Feten pro Uterushorn aufwiesen. Von 160 operierten Ratten starben an den Folgen der Narkose 11 Tiere. Nähere Einzelheiten über die nicht verwertbaren Tiere vermittelt Tabelle 1.

A FETENGEWICHTE

I Kontrolltiere (Tiere, die mit 1 ata Druck und Luft behandelt wurden)

Die Schnittentbindung am 21. Tag zeigte, daß bei den Kontrolltieren auf der abgebundenen Seite zahlreiche Feten abgestorben und schon teilweise resorbiert waren. Die toten Feten waren immer in unmittelbarer Nähe der Ligationsstelle lokalisiert, während die Feten am ovariellen Uterusende meist überlebten. Alle abgestorbenen Feten zeigten kaum Unterschiede in ihrem Gewicht und ihrer Größe; diese entsprach der Größe von Feten am 17. Tag der Schwangerschaft, also dem Tag der Unterbindung der Arterie (siehe Abb.1).

Um die Gewichte der Feten in Uterushörnern mit ligierter und nicht ligierter a. uterina vergleichen zu können, wurden Muttertiere bei denen alle Feten auf der ligierten Seite nekrotisch waren, oder nur ein Fetus überlebt hatte, nicht in die Auswertung genommen (siehe Tab.2). (Diese Methode führte sicher zu einem weniger deutlichen Unterschied).

Tab. 1: Übersicht über verwendete und nicht verwendete Tiere (Gesamtzahl: 272).

Vorversuche (80 Tiere)	
Unterbindung einzelner Arkadenäste	55
intermittierende HPO (1,5 ata, 80% O_2, 6 Std. HPO - 2 Std. Erholung)	10
Dauerbehandlung bei 1 ata und 80% O_2	10
Tiere ohne Operation aber intermitt. HPO (2,5 ata, 95% O_2, 2 Std. HPO - 6 Std. Erholung)	5
Hauptversuche (192 Tiere)	
1. Verwertbare Tiere (50 Tiere)	
Kontrolltiere ohne HPO	22
Tiere mit intermitt. HPO (2,5 ata, 95% O_2, 2 Std. HPO - 6 Std. Erhol.)	28
2. Nicht verwertbare Tiere (142 Tiere)	
Tiere ohne Östrosphase	17
Tiere, die sich nicht decken ließen	15
Tiere, die sich decken ließen aber am OP-Tag nicht schwanger waren	21
Tiere, die am OP-Tag weniger als 2 Feten pro Uterushorn aufwiesen	23
Tiere, die am OP-Tag an Narkose verstarben	11
Tiere, die zwischen dem 17. u. 21. Tag verstarben (11 Tiere):	
a) an Infektionen	4
b) durch die Sauerstoffüberdruckbehandl.	7
Tiere, die am 21. Tag bei der Sectio weniger als 2 Feten pro Uterushorn aufwiesen	38
Sonstige nicht verwertbare Tiere (6):	
Tod durch Kannibalismus	2
falsche Unterbindung der a. uterina	2
Frühgeburt	2

Tab. 2: Übersicht über die Überlebensrate der Feten bei den Kontrolltieren (Zahl der Tiere: 37). Die Tabelle zeigt, daß auf der lig. Seite bei 7 Rattenweibchen alle Feten abstarben (Näheres siehe Text).

Überlebensrate der Feten	≥ 2	= 1	0
a. uterina nicht ligiert	34	3	/
a. uterina ligiert	25	5	7

Die Gewichte der Feten wurden nur bei den Muttertieren untersucht, bei denen mindestens zwei Feten pro Uterushorn überlebt hatten. Bei den 22 Ratten, für die diese Bedingung zutraf, waren die Feten im Uterushorn mit unterbundener a. uterina unterschiedlich hypotroph. Die Größe der Feten am ovariellen Uterusende entsprach der Größe der Feten im Kontrollhorn. In Richtung zur Ligation hin nahm die Fetengröße immer mehr ab, so daß der letzte überlebende Fetus manchmal nur noch die Hälfte des Vergleichsfeten auf der Kontrollseite wog. Die Gewichte der Feten im Kontrollhorn zeigten demgegenüber keine Abhängigkeit bezüglich ihrer Lage im Uterus. Dies konnte mit Hilfe der KENDALL-Summe nachgewiesen werden (Beschreibung des statistischen Verfahrens am Ende des Kapitels). 45 Kontrolluteri wurden daraufhin untersucht, ob das Gewicht der Feten von ihrer Lage im Uterus abhing. Die $\sum_{j=1}^{45} S_j$ war + 4 und damit der Wert N fast genau Null. Damit war die Nullhypothese anzunehmen, die besagt, daß zwischen den Gewichten der Feten und ihrer Lage im Uterus keine Beziehung besteht. Im Gegensatz zum Uterushorn mit ligierter arteria uterina sind die Gewichte im Kontrollhorn statistisch rein zufällig verteilt.

In Abbildung 2 ist die prozentuale Verteilung der Fetengewichte in Uterushörnern mit Unterbindung der a. uterina und in Uteri, bei denen die Arterie nicht unterbunden wurde, dargestellt. Die Abbildung zeigt, daß auf der ligierten Seite die Feten durchschnittlich weniger wiegen als auf der nicht ligierten Seite (siehe Abb.2). Der Mittelwert der Fetengewichte in Uterushörnern ohne Ligation betrug 3,90 g, auf der ligierten Seite war er 3,24 g.

Um den Einfluß der Ligatur auf das Gewicht der Feten zu untersuchen, wurden Gewichtsdifferenzen mit Hilfe eines modifizierten paarigen t-Testes ermittelt (Beschreibung am Ende des Kapitels). Zu diesem Zweck wurde jeweils das Gewicht eines Feten auf der ligierten Seite von dem entsprechenden Feten im Kontrollhorn subtrahiert und die Dif-

ferenzen aufaddiert. Die Fetenzahlen in beiden Uterushörnern eines Tieres unterschieden sich meist voneinander. Um diese Unterschiede zu eliminieren wurden überzählige Feten im größeren Uterushorn nicht berücksichtigt. Bei 22 Müttern ließen sich 73 Fetenpaare ermitteln. Das Gesamtmittel errechnete sich aus den Summen der Einzeldifferenzen jeder Mutter. Diese waren immer positiv, d.h. die Kontrollfeten waren immer größer als die mit ihnen verglichenen Feten in Uterushörnern mit ligierter arteria uterina. Das Gesamtmittel der Differenzen betrug 0,81 g, der t-Wert war 10,225 (bei 21 FG) bei einer Standardabweichung zwischen den Müttern von 0,68. Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von weit weniger als 0,1% ($t_{0,1\%} = 3,819$) waren die Feten auf der ligierten Seite signifikant kleiner als die Feten im Kontrollhorn.

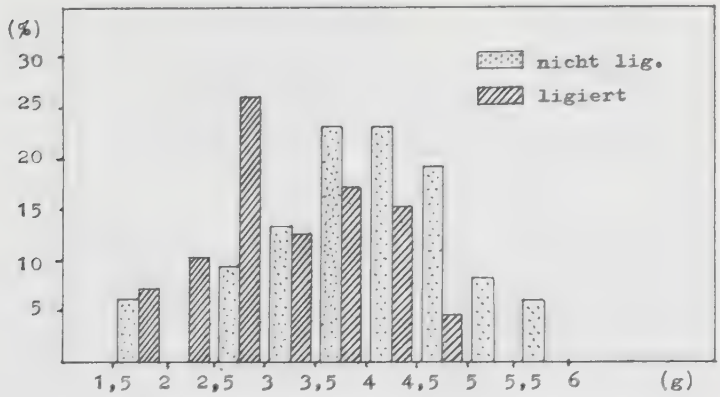

Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Fetengewichte bei den Kontrolltieren (Behandlung mit Luft unter normalen atmosphärischen Bedingungen).
Gepunktet: Uterushörner ohne Unterbindung der a. uterina (Fetenzahl = 99).
Gestrichelt: Uterushörner mit unterbundener a. uterina (Fetenzahl = 88).

II HPO-Tiere (95% O_2, 2,5 ata, Kompressionsphasen zu 2 Std. bei 6 Std. Erholung).

Von 55 Tieren, die intermittierend auf die oben genannte Weise mit Sauerstoff im Überdruck behandelt wurden, starben 7 während einer der 12 Kammerfahrten an einem Lungenödem.

Bei der Auswertung der Fetengewichte wurden ebenfalls nur Tiere berücksichtigt, die bei der Schnittentbindung in jedem Horn des Uterus mindestens zwei lebende Feten aufwiesen (siehe Tab.3).(Diese Methode führte sicher zu einem weniger deutlichen Unterschied, da die am schwersten geschädigten Uterushörner mit nur einem überlebenden Feten bei der Auswertung nicht verwertet wurden).

Tab. 3: Übersicht über die Überlebensrate der Feten bei den Tieren, die intermittierend mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurden (Zahl der Tiere: 51).

Überlebensrate der Feten	≧ 2	= 1	0
a. uterina nicht ligiert	48	3	/
a. uterina ligiert	31	11	9

Die Ergebnisse bei den mit hyperbarer Oxygenation behandelten Tieren entsprachen denen der Kontrolltiere. Die prozentuale Verteilung der Fetengewichte bei der Sauerstoffüberdruckbehandlung zeigt, daß die Feten auf der nicht ligierten Seite (Mittelwert der Fetengewichte: 3,57 g) durchschnittlich mehr wiegen als die Feten im minderdurchbluteten Uterus (Mittelwert: 3,37 g)(vgl. Abb.3).

Der Einfluß der Unterbindung auf das Gewicht der Feten wurde mit Hilfe des modifizierten paarigen t-Testes untersucht: Bei 28 Müttern ließen sich 121 Fetenpaare bilden. In 25 der 28 Fälle war die Summe der Differenzen positiv, d.h. die Feten im Uterus ohne Ligation waren durchschnittlich größer als die Feten im Uterus mit unterbundener a. uterina. Die restlichen 3 Mütter hatten größere Feten auf

der abgebundenen Seite.

Das Gesamtmittel der Differenzen bei den HPO-Tieren war 0,32 g; der t-Wert betrug 3,501 (bei 27 FG) bei einer Standardabweichung zwischen den Müttern von 1,0. Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von ungefähr 0,1% ($t_{0,1\%}$ = 3,690; $t_{1\%}$ = 2,771) waren die Feten im Kontrollhorn kleiner als die Feten im Uterus mit unterbundener a. uterina.

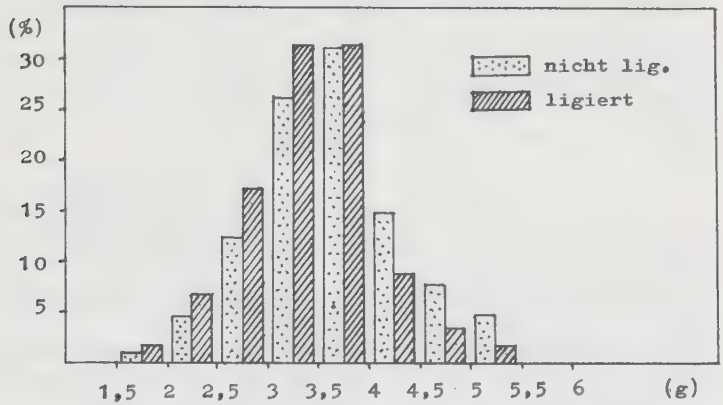

Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Fetengewichte bei den Tieren, die intermittierend mit hyperbarer Oxygenation behandelt wurden (95% O_2, 2,5 ata, 2 Std. Überdruck bei 6 Std. Erholung).
Gepunktet: Uterushörner ohne Unterbindung der a. uterina (Fetenzahl = 139).
Gestrichelt: Uterushörner mit Unterbindung der a. uterina (Fetenzahl = 166).

III <u>Vergleich HPO - Kontrolle</u>

Der Vergleich der mittleren Fetengewichte auf der ligierten und nicht ligierten Seite bei HPO-Tieren und bei Tieren, die nicht in der Überdruckkammer mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurden, ergibt eine Abnahme der Gewichtsunterschiede bei den mit Sauerstoffüberdruck behandelten Tieren (siehe Abb.4).

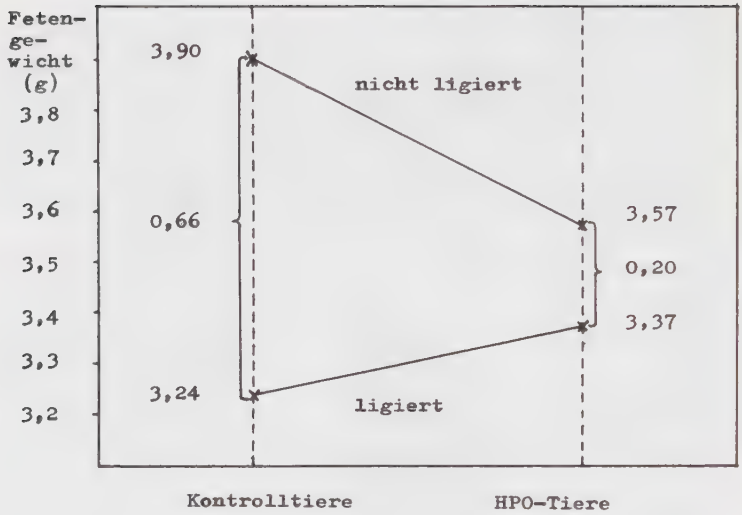

Abb. 4: Vergleich der durchschnittlichen Fetengewichte bei Kontroll- und HPO-Tieren.

Bei alleiniger Betrachtung der Mittelwerte der Fetengewichte scheinen die Feten in Uterushörnern mit unterbundener Arterie durch hyperbaren Sauerstoff in ihrem Wachstum gefördert worden zu sein (Gewichtszunahme: 0,13 g), wohingegen das Wachstum der Feten auf der nicht unterbundenen Seite erheblich eingeschränkt wurde (Gewichtsabnahme: 0,33 g).

Die Varianzanalyse (Verfahren siehe Ende des Kapitels) ergab folgende F-Werte:

$F_{\text{nicht ligiert}} = 3{,}617$ bei 48 FG ($F_{5\%} = 4{,}04$).

$F_{\text{ligiert}} = 0{,}413$ bei 48 FG.

Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit etwas über 5% sind die Feten in Uterushörnern ohne Unterbindung der a. uterina nach viertägiger intermittierender hyperbarer Oxygenation kleiner als die mit ihnen verglichenen Feten, die nur mit Luft unter normalem atmosphärischen Druck behandelt wurden.

Die Zunahme des Gewichtes der Feten in Uterushörnern mit unterbundener Arterie bei intermittierender HPO erwies sich als nicht signifikant (F = 0,413). Jedoch wurden diese Feten durch die Sauerstoffüberdruckbehandlung sicher nicht nachteilig beeinflußt, da ihr Gewicht sogar eine leichte Tendenz zu Zunahme erkennen läßt.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß das Gewicht der Feten in einem normaldurchbluteten Uterus bei intermittierender hyperbarer Oxygenation abnimmt, wohingegen ein positiver Einfluß von Sauerstoff im Überdruck auf die Fetengewichte in minderdurchbluteten Uterushörnern zwar vermutet, aber mit den vorliegenden Fallzahlen nicht statistisch abgesichert werden kann.

B PLAZENTENGEWICHTE

I Kontrolltiere (1 ata, Luft)

Bei der Untersuchung der Plazentagewichte wurden die gleichen statistischen Verfahren angewandt wie bei den Fetengewichten.

Die Schnittentbindung am 21. Tag zeigte, daß, analog zu den Ergebnissen bei den Feten, die Plazenten, die auf die Ligationsstelle folgten, meist nekrotisch und schon teilweise resorbiert waren. Sie unterschieden sich sowohl in ihrem makroskopischen Aussehen (Farbe: schwarz-grün; ganze Plazenta amorphe, blutig durchtränkte Masse), als auch in ihrem Gewicht erheblich von den entsprechenden Vergleichsplazenten des Kontrollhorns. Demgegenüber ergaben sich bei den Plazenten am ovariellen Uterusende keine Unterschiede zu den damit verglichenen Plazenten im Kontrolluterus.

Die prozentuale Verteilung der Plazentagewichte zeigt, daß die Plazenten im Kontrolluterus (Mittelwert: 0,62 g) durchschnittlich schwerer sind als die Plazenten auf der ligierten Seite (Mittelwert: 0,56 g)(siehe Abb.5).

Bei dem modifizierten paarigen t-Test ließen sich bei 22 Müttern 73 Plazentenpaare ermitteln. In 16 der 22

Fälle waren die Plazenten im Kontrolluterus größer. 5 Mütter hatten größere Plazenten im Uterushorn mit ligierter Arterie; in einem Fall waren die Plazenten auf der ligierten Seite und im Kontrolluterus gleich schwer. Das Gesamtmittel der Differenzen betrug 0,06 g bei einem t-Wert von 3,128 (bei 21 FG) und einer Standardabweichung zwischen den Müttern von 0,176. Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von ungefähr 0,5% ($t_{0,5\%}$ = 3,135) waren die Feten im Kontrollhorn signifikant größer als die Feten auf der ligierten Seite.

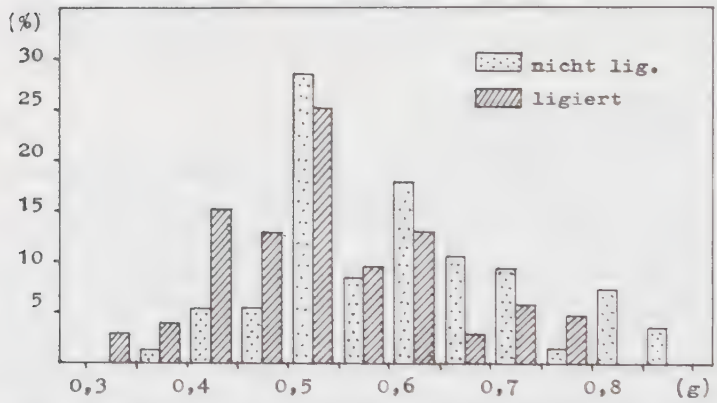

Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Plazentagewichte bei den Kontrolltieren (Behandlung mit Luft unter normalen atmosphärischen Bedingungen).
Gepunktet: Uterushörner ohne Unterbindung der a. uterina (Zahl der Plazenten = 99).
Gestrichelt: Uterushörner mit Unterbindung der a. uterina (Zahl der Plazenten = 88).

II <u>HPO-Tiere</u> (95% O_2, 2,5 ata, Kompressionsphasen zu 2 Std. bei 6 Std. Erholung)

Die prozentuale Verteilung der Plazentagewichte zeigt, daß die Plazenten im Kontrolluterus durchschnittlich größer sind als die Plazenten auf der ligierten Seite. Dementsprechend ist auch der Mittelwert der Plazentagewichte auf der nicht ligierten Seite mit 0,52 g um 0,03 g

schwerer als das durchschnittliche Plazentagewicht auf der ligierten Seite mit 0,49 g (vgl. Abb.6).

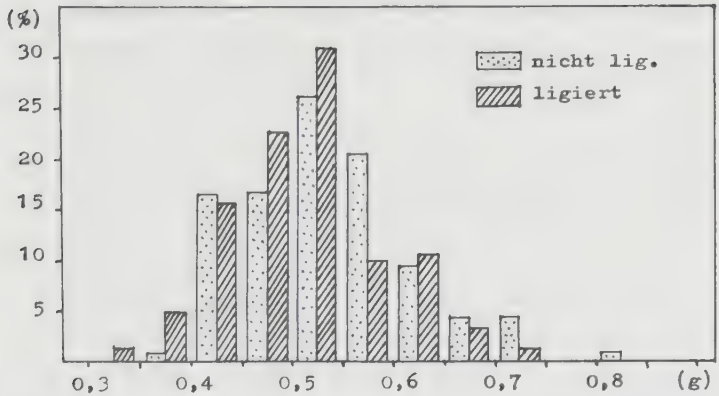

Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Plazentagewichte bei den Tieren, die intermittierend mit Sauerstoffüberdruck behandelt wurden (95% O_2, 2,5 ata, 2 Std. Überdruck - 6 Std. Erholung).
Gepunktet: Uterushörner ohne Unterbindung der a. uterina (Zahl der Plazenten = 139).
Gestrichelt: Uterushörner mit Unterbindung der a. uterina (Zahl der Plazenten = 166).

Bei 28 Muttertieren, die intermittierend mit hyperbarem Sauerstoff behandelt wurden, konnten 121 Plazentenpaare gebildet werden. In 20 Fällen waren die Plazenten im Kontrollhorn schwerer, während bei 6 Tieren die Plazenten auf der ligierten Seite ein größeres Gewicht aufwiesen; in 2 Fällen waren die Plazenten auf der unterbundenen Seite und im Kontrollhorn gleich schwer. Das Gesamtmittel der Differenzen betrug 0,04 g bei einem t-Wert von 2,731 und einer Standardabweichung zwischen den einzelnen Müttern von 0,153. Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von ungefähr 1% ($t_{1\%}$ = 2,771) waren die Plazenten im Uterushorn mit unterbundener a. uterina signifikant leichter als die entsprechenden Plazenten im Kontrolluterus.

III Vergleich HPO - Kontrolle

Der Vergleich der Mittelwerte der Plazentagewichte auf der ligierten und nicht ligierten Seite bei HPO-Tieren und Kontrolltieren zeigt, daß die Gewichtsunterschiede bei den mit intermittierender hyperbarer Oxygenation behandelten Tieren geringer sind als bei der Kontrollgruppe. Gleichzeitig haben die Plazenten nach viertägiger Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff sowohl in Uterushörnern mit unterbundener a. uterina, als auch in Uterushörnern ohne Unterbindung, durchschnittlich weniger gewogen, als die Plazenten bei den Tieren, die nur mit Luft und 1 ata Druck behandelt wurden (siehe Abb.7).

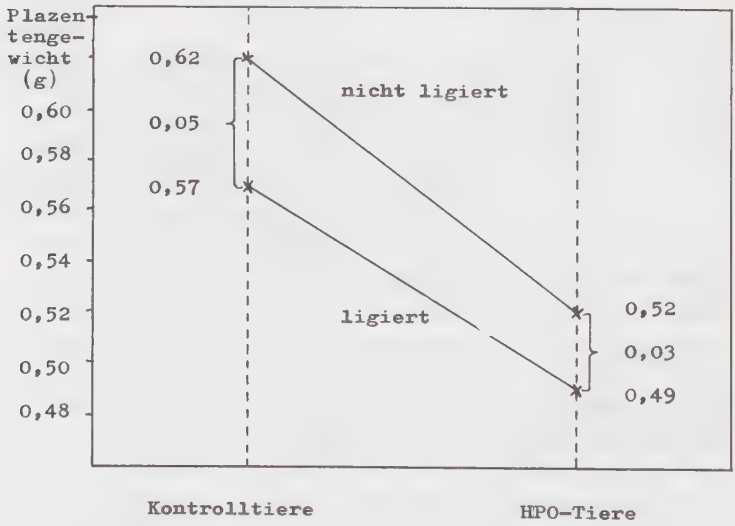

Abb. 7: Vergleich der durchschnittlichen Plazentagewichte bei Kontroll- und HPO-Tieren.

Die Varianzanalyse ergab folgende F-Werte:

$F_{\text{nicht ligiert}} = 11{,}335$ bei 48 FG

$F_{\text{ligiert}} = 5{,}146$ bei 48 FG

Mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von ungefähr 0,1% ($F_{1\%} = 7{,}17$; $F_{0{,}1\%} = 12{,}3$) sind die Plazenten in Uterushörnern ohne Unterbindung der a. uterina nach viertägiger Behandlung mit Sauerstoffüberdruck leichter als die Kontrollplazenten, die mit Luft und 1 ata behandelt wurden.

Auf der Seite mit Unterbindung der Arterie waren die Plazenten bei den mit intermittierender hyperbarer Oxygenation behandelten Tieren ebenfalls kleiner, und zwar mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($F_{5\%} = 4{,}03$; $F_{1\%} = 7{,}17$).

Sowohl die Plazenten in den minderversorgten Uterushörnern, als auch die Plazenten in den Uterushörnern ohne Unterbindung der Arterie haben nach viertägiger intermittierender hyperbarer Oxygenation signifikant an Gewicht abgenommen: Auf der nicht ligierten Seite betrug die durchschnittliche Gewichtsabnahme 0,1 g; im Uterus mit Ligation der Arterie wogen die Plazenten durchschnittlich 0,08 g weniger.

C STATISTISCHE VERFAHREN

I KENDALL-Summe (16)

Idee: Ordnen von Werten der Größe nach; d.h. die Feten innerhalb eines Horns werden nach ihrem Gewicht numeriert.

$$\left.\begin{array}{l} P = \text{Anzahl der "richtig" stehenden Paare} \\ I = \quad \text{"} \quad \text{"falsch"} \quad \text{"} \quad \text{"} \end{array}\right\} P + I = \binom{n}{2}$$

n = Fetenzahl pro Horn

Die Größe $S = P - I$ heißt KENDALL-Summe. Unter der Nullhypothese (Ordnung rein zufällig, d.h. keine "Tendenz" vorhanden) hat ihre Verteilung den Erwartungswert 0 und die Varianz:

$$\sigma^2 = \frac{n(n-1)(2n+5)}{18} .$$

Bei vielen Beobachtungen gilt nach den Zentralen Grenzwertsatz angenähert:

$$N = \frac{\sum_{j=1}^{m} S_j}{\sqrt{\sum_{j=1}^{m} \sigma_j^2}}$$

ist normalverteilt mit dem Erwartungswert 0 und der Varianz 1.

Dabei sind: S_j = beobachtete KENDALL-Summe des Horns Nr. j

σ_j^2 = theoretische Varianz der KENDALL-Summe des Horns Nr. j (hängt nur von n ab).

II <u>Modifizierter paariger t-Test</u> (22;25)

Modellgleichung (wie bei der einfachen Varianzanalyse):

$D_{ij} = \delta + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$ (i = 1,..., m Anzahl der Tiere)
(j = 1,..., n_i Anzahl der möglichen Fetenpaare des Tieres Nr. i)

D_{ij} = beobachtete Gewichtsdifferenzen

δ = theiretische mittlere Gewichtsdifferenz

α_i = Einfluß des Tieres Nr. i

ε_{ij} = individuelle (zufällige) Abweichung der einzelnen Fetenpaare (sollen normalverteilt sein mit gleicher Varianz, unabhängig voneinander)

Anders als bei der einfachen Varianzanalyse

(H_0: $\alpha_1 = \ldots = \alpha_m = 0$) lauten die Hypothesen
beim modifizierten paarigen t-Test $H_0: \delta = 0$
gegen $H_1: \delta \neq 0$

H_0 kann getestet werden mit der Prüfgröße:

$$T = \frac{\bar{x}\sqrt{N}}{s_{zw}}$$

ist t-verteilt mit (m-1) Freiheitsgraden.

Dabei sind: m = Anzahl der Tiere

s_{zw}^2 = Varianz zwischen den Tieren

$$\frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^{m} n_i \, (\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

$\bar{x}$ = Gesamtmittelwert

$\bar{x}_i$ = Mittelwert der Differenz für das Tier Nr.i (i = 1,...,m)

N = Anzahl aller möglichen Fetenpaare $\sum_{i=1}^{m} n_i$

III <u>Varianzanalyse zum Vergleich HPO - Kontrolle</u> (22)

Modellgleichung:

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_{ij} + \varepsilon_{ijk} \qquad i = \begin{cases} 1 \text{ für nicht HPO} \\ 2 \text{ für HPO} \end{cases}$$

$$j = \begin{cases} 1,\ldots,m_1 & \text{für } i = 1 \\ 1,\ldots,m_2 & \text{für } i = 2 \end{cases}$$

$$k = 1,\ldots,n_{ij}$$

(Dabei wird die Paarbildung bei der Ligation nicht berücksichtigt; d.h. es werden nur lauter einzelne Uterushörner betrachtet).

Dabei sind: m_1 = Anzahl der Nicht-HPO-Hörner

m_2 = " " HPO-Hörner

n_{ij} = " " Feten im Horn Nr.j der Gruppe i

X_{ijk} = beobachtete Gewichte

μ = theoretisches mittleres Gewicht

α_i = Einfluß von HPO bzw. Nicht-HPO ($\alpha_1+\alpha_2=0$)

β_{ij} = Einfluß des Horns Nr.j der Gruppe i

ε_{ijk} = individuelle (zufällige) Abweichungen des Fetus Nr.k im Horn Nr.j der Gruppe i

Hypothesen: $H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = 0$

$H_1: \alpha_1 \neq 0 \neq \alpha_2$

Diese Hypothesen können geprüft werden mit:

$$F = (m_1 + m_2 - 2) \cdot \frac{N_1(\bar{x}_1 - \bar{x})^2 + N_2(\bar{x}_2 - \bar{x})^2}{\sum_{j=1}^{m_1} n_{1j}(\bar{x}_{1j} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{j=1}^{m_2} n_{2j}(\bar{x}_{2j} - \bar{x}_2)^2}$$

Diese ist F-verteilt mit $(1, m_1+m_2-2)$ Freiheitsgraden.

Dabei sind: $N_1 = \sum_{j=1}^{m_1} n_{1j}$: alle Feten der Gruppe 1

$N_2 = \sum_{j=1}^{m_2} n_{2j}$: alle Feten der Gruppe 2

$\bar{x}$ = Gesamtmittelwert

$\bar{x}_1$ = Mittelwert der Nicht-HPO-Gruppe

$\bar{x}_2$ = " " HPO-Gruppe

$\bar{x}_{ij}$ = " aller Fetengewichte im Horn j der Gruppe i

D I S K U S S I O N

Die Unterbindung der arteria uterina führte schon kurze Zeit nach der Operation zur intrauterinen fetalen Notfallsituation, die vor allem die Feten in unmittelbarer Nachbarschaft zur Ligation betraf. Die Blutversorgung, die nur noch aus der arteria ovarica erfolgte, reichte nicht mehr aus, sodaß diese Feten abstarben. Ihr Tod mußte unmittelbar nach der Unterbindung eingetreten sein, da ihre Größe am Tage der Schnittentbindung (21.Tag) der Größe von Feten bei der Operation (17.Tag) entsprach.

Die Feten, die diese akute Bedrohung kurz nach der Unterbindung überlebten, wurden in den restlichen vier Tagen der Schwangerschaft mangelhaft mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Durch die Unterbindung der a. uterina wurde so, ein der Plazentainsuffizienz ähnliches Krankheitsbild erzeugt. Funktionell handelt es sich bei der Plazentainsuffizienz um eine Reduzierung der Blutzufuhr von der Mutter zur Plazenta (11), wie sie auch in den vorliegenden Versuchen erzielt wurde. Die Reduzierung der Blutzufuhr zum Uterus führte zur Abnahme des Plazenta - wachstums und schließlich zu hypoplastischen Plazenten und hypotrophen Feten.

Durch die hyperbare Oxygenation konnte die Sauerstoffversorgung der Feten verbessert werden. Da unter normalen atmosphärischen Bedingungen von 1 ata Druck Hämoglobin zu praktisch 100% mit Sauerstoff gesättigt ist, kann durch hyperbare Oxygenation nur noch die physikalisch gelöste Sauerstoffmenge im Plasma erhöht werden. Diese physikalisch in einer Flüssigkeit gelöste Menge eines Gases ist abhängig von seinem Partialdruck. Bei einem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) von 100 mm Hg, wie er in den Alveolen unter Normalbedingungen (1 ata; 21 Vol% O_2; 37°C) vorliegt, lösen sich 0,3 ml O_2/100 ml Blut physikalisch (20). Beim Einatmen von reinem Sauerstoff beträgt der pO_2 in den Alveolen 675 mm Hg (pO_2 = 760 mm Hg - pH_2O (45 mm Hg) - - pCO_2 (40 mm Hg) = 675 mm Hg) und dementsprechend die

physikalisch gelöste Sauerstoffmenge in 100 ml Blut 0,3 ml x 6,75 = 2,025 ml (14). Wird gleichzeitig der Druck auf 2,5 ata erhöht, dann lösen sich bei reiner Sauerstoffinhalation 2,025 ml x 2,5 = 5,1 ml O_2/100 ml Blut physikalisch. Dieser theoretisch ermittelte Wert konnte auch beim Menschen unter den genannten Versuchsbedingungen angenähert erzielt werden (17;21).

Die 5 ml O_2/100 ml Blut entsprechen in etwa der Sauerstoffmenge, die, von mit Sauerstoff gesättigtem Hämoglobin, unter Normalbedingungen in den Kapillaren ans Gewebe abgegeben wird (arterio-venöse Sauerstoffdifferenz = 5 - 6 ml O_2/100 ml Blut; Arterie: 20 ml O_2/100 ml Blut; Vene: 15 ml O_2/ 100 ml Blut)(1). Rein theoretisch müßte unter diesen Bedingungen (100% O_2; 2,5 ata) ein Leben ohne Hämoglobin möglich sein, d.h. das Gewebe trotzdem ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden. Tatsächlich konnte diese Vermutung von BOEREMA in seiner Arbeit "Life without blood" nachgewiesen werden, in der er das Blut von Schweinen durch Plasma und Dextranlösung ersetzte und die Tiere mit 100% Sauerstoff und 3 ata behandelte (4).

Da Sauerstoff im Überdruck jedoch schon nach kurzer Einwirkdauer schwerste Vergiftungserscheinungen verursacht, wurden die operierten Ratten intermittierend in der Überdruckkammer behandelt. So konnten Nebenwirkungen von Seiten des ZNS (PAUL-BERT-Effekt)(Unruhe, tonisch-klonische Krämpfe im Sinne eines Grand mal)(12;17) und der Lunge (LORRAIN-SMITH-Effekt)(Verdickung der Alveolarwand, Atelektasen, Emphysem, Lungenödem)(17) weitgehend vermieden werden. Insbesondere gewährleisteten die 6 Stunden Erholung zwischen den einzelnen HPO-Phasen eine ausreichende Regenerierung der Alveolarepithelien.

Trotz der Tatsache, daß die Sauerstoffminderversorgung der Feten und Plazenten durch die hyperbare Oxygenation sicherlich verbessert wurde, nahm ihr Gewicht nicht zu. Einer der Gründe liegt wohl in den Gegenregulationsmechanismen, die eine Sauerstoffüberdruckbehandlung hervorruft.

So nimmt das Herz-Zeit-Volumen ab und die Perfusion einzelner Körperregionen wird durch lokale Vasokonstriktion reduziert (7;17). Die Plazenten bzw. Feten in Uterushörnern ohne Ligatur wurden deswegen während der Sauerstoffüberdruckbehandlung zwar besser mit Sauerstoff, aber schlechter mit Nährstoffen versorgt, sodaß ihr Gewicht abnahm.

Die Minderversorgung der Plazenten und Feten in Uterushörnern mit ligierter arteria uterina scheint durch die hyperbare Oxygenation jedoch kaum verschlechtert worden zu sein, da das Gewicht der Feten nicht abnahm, sondern sogar eine Tendenz zur Zunahme erkennen ließ. Diese Gewichtszunahme bei intermittierender HPO war nicht größer, weil viele Feten, die ohne Sauerstoffüberdruckbehandlung abgestorben wären, überlebten, aber gleichzeitig in der Folgezeit unter schwerer nutritiver Minderversorgung litten (5). Die hyperbare Oxygenation konnte nur die Sauerstoffversorgung der Feten verbessern, die Mangelversorgung mit Nährstoffen konnte jedoch nicht ausgeglichen werden.

Die Sauerstoffüberdruckbehandlung sollte deswegen nicht kritiklos während der Schwangerschaft angewandt werden. Die Versorgung eines nicht gefährdeten Feten mit Nährstoffen wird durch hyperbare Oxygenation verschlechtert.

Bei einer Gefährdung des Fetus im Sinne einer akuten Plazentainsuffizienz, die hauptsächlich durch Einschränkung der respiratorischen Leistung der Plazenta gekennzeichnet ist (11), wäre durch eine kurzfristige Sauerstoffüberdruckbehandlung möglicherweise das Leben des Feten zu retten (5).

Bei einer chronischen Plazentainsuffizienz könnte Sauerstoff im Überdruck ebenfalls von Nutzen sein; allerdings wird die nutritive Minderversorgung der Feten (Kennzeichen der chronischen Plazentainsuffizienz!)(11) durch die hyperbare Oxygenation nicht verbessert.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei schwangeren Ratten wurde am 17. Tag der Gravidität durch Unterbindung der arteria uterina eines Hornes des uterus bicornis ein der Plazentainsuffizienz ähnliches Krankheitsbild erzeugt.

Die Schnittentbindung am 21. Tag zeigte, daß auf der ligierten Seite viele Feten abgestorben und schon teilweise resorbiert waren. Die überlebenden Feten waren unterschiedlich hypotroph, wobei die Feten in der Nähe der Ligatur am schwersten betroffen waren. Der Vergleich der Gewichte von Feten und Plazenten zwischen ligierter und nicht ligierter Seite ergab eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme durch die Abbindung von 3,9 g auf 3,24 g bei den Feten und von 0,62 g auf 0,52 g bei den Plazenten.

Durch 12-malige intermittierende Sauerstoffüberdruckbehandlung (vom 17.-21. Tag) mit 95%-igem Sauerstoff bei 2,5 ata Druck und Kompressionsphasen zu je 2 Stunden im Abstand von 6 Stunden konnte die Fetensterblichkeit zwar signifikant erniedrigt werden (5), das Gewicht der Feten und Plazenten nahm jedoch nicht zu.

In Uterushörnern mit ligierter a. uterina zeigte das Fetengewicht bei intermittierender HPO eine Tendenz zur Zunahme, die sich jedoch als statistisch nicht signifikant erwies (Gewichtszunahme von 3,24 g auf 3,37 g). In Uterushörnern ohne Ligatur nahm das Gewicht der mit Sauerstoff behandelten Feten gegenüber den mit Luft behandelten Kontrollfeten von 3,9 g auf 3,57 g statistisch signifikant ab.

Die Plazenten wogen nach 12-maliger intermittierender Sauerstoffüberdruckbehandlung sowohl in Uterushörnern mit als auch ohne Ligatur statistisch signifikant weniger als die Plazenten der Kontrolltiere, die nur mit Luft unter normalem atmosphärischem Druck behandelt worden waren. (Gewichtsabnahme auf der ligierten Seite: von 0,57 g auf 0,49 g. Gewichtsabnahme im Kontrollhorn: von 0,62 g auf 0,52 g).

L I T E R A T U R

1 BARTELS, H.: Der Gaswechsel (Atmung). In: KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 55 ff. (1972).

2 BEAN, J.W.: Factors influencing clinical oxygen toxicity. In: Annals of the New York academy of sciences. Vol. 117, Art. 2, 745-756 (1965).

3 BOEREMA, I.: Die Behandlung des Gasödems mit hyperbarem Sauerstoff. Wehrmed. Mschr. 1, 19-22 (1966).

4 BOEREMA, I., M.G. MEYNE, W.K. BRUMMELKAMP, S. BOUMA, M.B. MENSCH, S. KRAMERHAUS, M.S. STERNHANT, W. VAN AALDERGEN: Life without blood. J. cardiovasc. Surg. (Torino) 1, 133-146 (1960).

5 BRATHER, R.: Einfluß der intermittierenden Sauerstoffüberdruckbehandlung auf die Überlebensrate von Rattenföten bei experimentell erzeugter Plazentainsuffizienz. Promotionsschrift Erlangen (1978).

6 BRUMMELKAMP, W.H.: Treatment of anaerobic infections in pressure chamber. Surgery 49, 299 ff. (1961).

7 BÜHLMANN, A.A.: Hypoxie und Hyperoxie. In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 667-668 (1973).

8 COWLEY, R.A., S. ATTAR, E. BLAIR, W.G. ESMOND, M. MICHAELIS and R. OLLODART: Prevention and treatment of shock by hyperbaric oxygenation. In: Annals of the New York academy of sciences. Vol. 117, Art. 2, 673-684 (1965).

9 FREDETTE, V.: Effect of hyperbaric oxygenation on anaerobic bacteria and toxins. In: Annals of the New York academy of sciences. Vol. 117, Art. 2, 700 - 706 (1965).

10 FREY, R., G. SEHHATI und W. WAGNER: Sauerstoffüberdruckbehandlung bei Gasbrandinfektion. Deutsches Ärzteblatt 11, 723-728 (1977).

11 FRIEDBERG, V., H.-D. HIERSCHE: Geburtshilfe, ein kurz gefaßtes Lehrbuch. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 413-415 (1975).

12 HAUGAARD, N.: Poisoning of cellular reactions by oxygen. In: Annals of the New York academy of sciences. Vol. 117, Art. 2, 736-745 (1965).

13 HEINHOLD, J., K.-W. GAEDE: Ingenieur-Statistik. Oldenburg, München-Wien (1968).

14 JAKOBSON II, J.H., H.C. JOANNES, M. and L. RENDELL - BAKER: The historical perspective of hyperbaric therapy. In: Annals of the New York academy of sciences. Vol. 117, Art. 2, 651-671 (1965).

15 KEUSCHER, H.: Die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff (OHP). Med. Technik, Heft 6, 259-263 (1972).

16 LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Verl. Anton Hain, Meisenheim am Glan, 608 ff.: KENDALL-Summe (1973).

17 MANTZ, J.M., J.D. TEMPE: Die Sauerstoffüberdruckbehandlung. Münch. med. Wschr. 39, 2186-2197 (1968).

18 MEIJNE, N.G., A.B. BULTERIJS, G. SHOEMAKER and S.J.P. ELOFF: Treatment of dogs with oxygen under high atmospheric pressure after ligation of the descending branch of the left coronary artery. Dis. Chest 44, 234 (1963).

19 NOLTE, H.: Die Sauerstoffintoxikation. Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. 3, 280-295 (1968).

20 REIN, H., M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 34-38, 159, 171 (1971).

21 SALTZMANN, H.A., L. HART, E. DUFFY and H.O. SIEKER: The effects of hyperbaric oxygenation upon retinal circulation. J.A.M.A. 188, 450 (1964).

22 SCHEFFE, H.: The Analysis of Variance. Wiley, New York-London-Sydney (1959).

23 SMITH, G. and G.R. SHARP: Treatment of carbon-monoxide poisoning with oxygen under pressure. Lancet 1, 905 (1960).

24 SOSATH, G.: Verbrennungen und hyperbare Oxygenation. Med. Klin. 67, Nr. 49, 1638-1642 (1972).

25 WALTER, E.: Biomathematik für Mediziner. Teubner, Stuttgart (1975).

26 WIGGLESWORTH, I.S.: Experimental growth retardation in the foetal rat. J. of Path. and Bact. 88, No. 1, 1-13 (1964).

Herrn Prof. Dr. K. G. Ober, Direktor der Frauenklinik der Universität Erlangen - Nürnberg, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung meiner Untersuchungen an seiner Klinik.

Herrn Dr. K. v. Maillot, wissenschaftlicher Assistent an der Frauenklinik der Universität Erlangen - Nürnberg, möchte ich für die Überlassung des Themas und seine kritische Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. G. Hommel, wissenschaftlicher Assistent am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation, für seine sachkundige Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

L E B E N S L A U F

Am 4. Februar 1952 wurde ich, Karl-Heinz Deeg, als Sohn des Schmiedes Karl Deeg und seiner Ehefrau Erna, geb. Stegmeyer, in Dinkelsbühl geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich 1962 in das Gymnasium in Dinkelsbühl ein, wo ich am 19. Juni 1971 das Reifezeugnis erhielt.

Vom Wintersemester 1971/72 bis zum Wintersemester 1977/78 studierte ich an der Universität Erlangen - Nürnberg Medizin, wo ich im April 1978 die ärztliche Prüfung bestand.

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990